

(19) 대한민국특허청(KR)  
 (12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl. 7  
 A61L 29/16

(45) 공고일자 2004년07월05일  
 (11) 등록번호 10-0439156  
 (24) 등록일자 2004년06월25일

(21) 출원번호 10-2001-0040105	(65) 공개번호 10-2003-0004582
(22) 출원일자 2001년07월05일	(43) 공개일자 2003년01월15일

(73) 특허권자 주식회사 에스엔지바이오텍  
 서울특별시 광진구 자양1동 771-4

(72) 발명자 이종현  
 경기도구리시교문동1-8동방아파트101동603호

육순홍  
 대전광역시 유성구 어은동 한빛아파트 133동 1105호

송호영  
 서울특별시송파구방이동89올림픽선수촌아파트251동111호

나경인  
 대전광역시서구탄방동1089번지

서태석  
 경기도구리시인창동664-1주공아파트210동1501호

김태형  
 서울특별시송파구잠실본동242-12번지201호

이강식  
 대구광역시달서구상인동동방타운101동1501호

김시훈  
 경기도고양시덕양구토당동873장미아파트801동201호

고기영  
 서울특별시서초구방배3동무지개아파트3동603호

임진오  
 서울특별시송파구방이동102-14호

(74) 대리인 유미특허법인

심사관 : 신원해

(54) 약물 방출 스텐트용 코팅 조성물 및 이의 제조 방법

요약

본 발명은 약물 방출 스텐트용 코팅 조성물에 관한 것으로서, 이 코팅 조성물은 생물학적 활성 물질과 수용성 고분자 의 공침전물 및 가교 고분자 용액을 포함한다.

상술한 바와 같이, 본 발명의 약물 방출 스텐트용 코팅 조성물은 높은 탄력성을 가지고, 약물 방출율을 조절할 수 있다.

## 대표도

### 도 1

#### 색인어

스텐트, 약물전달, 폴리비닐피롤리돈

#### 명세서

#### 도면의 간단한 설명

도 1은 본 발명의 실시예 1 내지 3 및 비교예 1의 방법으로 제조된 약물 방출 스텐트에 코팅된 폴리우레탄 막의 기계적 성질을 나타내는 그래프.

도 2는 본 발명의 실시예 1 및 3의 방법으로 제조된 폴리우레탄 막의 약물 방출 형태를 나타낸 그래프.

도 3은 본 발명의 스텐트를 개략적으로 나타낸 도면.

#### 발명의 상세한 설명

#### 발명의 목적

#### 발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

##### [산업상 이용 분야]

본 발명은 약물 방출 스텐트용 코팅 조성물, 이의 제조 방법 및 이 조성물로 코팅된 약물 방출 스텐트에 관한 것으로서, 더욱 상세하게는 약물 방출율을 조절할 수 있는 약물 방출 스텐트용 코팅 조성물에 관한 것이다.

##### [종래 기술]

외과적 처치나 이러한 외과적 처치에 관련된 침입성 약제 처치에서, 혈관 또는 관강(lumen)벽 지지물 또는 보강물을 공급하여 재발 협착증을 방지하기 위해 스텐트 장치가 널리 사용되고 있으며, 이밖에도, 치료 촉진 작용 또는 회복 촉진 작용을 위해 식도, 호흡기관, 혈관, 비뇨기관이나 이외에 기타 접근이 어려운 관강에 스텐트 장치를 삽입하거나 팽창시키는 것이 일반적인 치료 형태로 자리잡고 있다.

최근 들어 스텐트를 이용한 치료 형태의 효과를 증진하고자 혈전 용해제나 항증식제 등의 약물을 운반할 수 있는 이식 스텐트를 개발하려는 시도가 이루어지고 있다. 그 예로 미국 특허 제 5,092,877 호에는 약물 방출과 관련하여 피복물과 함께 사용할 수 있는 중합체 물질 스텐트가 기재되어 있고, 또한 국제 특허 공개 WO 96/032907호에는 약물 방출용 피복 스텐트가 기술되어 있다.

이러한 생물학적 활성 치료 물질을 장기간 전달할 수 있도록, 약물을 스텐트에 코팅하는 방법으로는 먼저 생물학적 활성 치료 물질을 고분자 용액에 첨가한 후, 얻어진 혼합물을 스텐트를 코팅한 뒤, 용매를 제거하여 생물학적 활성 치료 물질이 함유된 고분자 막이 스텐트 상에 형성되도록 하는 방법이 연구되었다.

이때, 생물학적 활성 치료 물질로 텍사메타손(dexamethasone)을 사용할 경우, 고분자 용액으로 폴리우레탄 테트라하이드로퓨란 용액을 사용하는데, 텍사메타손을 상기 폴리우레탄 테트라하이드로퓨란 용액에 첨가한 후, 교반하면, 텍사메타손이 고분자 용액에서 낮은 용해도를 나타냄에 따라 잘 섞이지 않게 된다. 또한 폴리우레탄 테트라하이드로퓨란 고분자 용액을 만들기 전에 텍사메타손을 테트라하이드로퓨란 용매에 먼저 용해시키고자 하여도 텍사메타손의 용해도가 낮아 테트라하이드로퓨란에 잘 녹지 않는다. 이 때문에, 테트라하이드로퓨란이 증발 후 고분자 피복에 텍사메타손이 웅집되어 둉어리진 형태로 남게 되며, 둉어리진 텍사메타 손을 중심으로 균열이 발생되어 높은 탄성도가 요구되는 피복으로 사용할 수 없게 된다. 또한, 텍사메타손의 방출 역시 불균일하게 일어나기 때문에 지속적인 방출효과를 기대할 수 없다.

#### 발명이 이루고자 하는 기술적 과제

본 발명의 목적은 생물학적 활성 치료 물질의 효과적 전달을 위하여 방출율을 조절할 수 있는 약물 방출 스텐트용 코팅 조성물을 제공하는 것이다.

본 발명의 다른 목적은 생물학적 활성 치료 물질을 인체에 장기간 전달할 수 있는 약물 방출 스텐트용 코팅 조성물을 제공하는 것이다.

본 발명의 또 다른 목적은 상술한 물성을 갖는 약물 방출 스텐트용 코팅 조성물의 제조 방법을 제공하는 것이다.

본 발명의 또 다른 목적은 상기 조성물로 코팅되고, 생물학적 활성 치료 물질의 장기간 전달을 위해 최적의 기계적 특성을 갖는 약물 방출 스텐트를 제공하는 것이다.

## 발명의 구성 및 작용

상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 생물학적 활성 물질과 수용성 고분자의 공침전물 및 가교 고분자 용액을 포함하는 약물 방출 스텐트용 코팅 조성물을 제공한다.

본 발명은 또한, 생물학적 활성 물질과 수용성 고분자를 유기 용매에 용해하고, 얻어진 혼합물에서 상기 유기 용매를 제거하여 생물학적 활성 물질과 수용성 고분자의 공침전물을 형성하고, 상기 공침물을 가교 고분자 용액에 첨가하는 약물 방출 스텐트용 코팅 조성물의 제조 방법을 제공한다.

아울러, 본 발명은 금속 와이어로 형성되는 원통 형상의 본체 및 상기 본체에 코팅되고 생물학적 활성 치료 물질, 수용성 고분자 및 가교 고분자를 포함하는 코팅 층을 포함하는 약물 방출 스텐트를 제공한다.

이하 본 발명을 더욱 상세하게 설명한다.

본 발명은 약물 방출 스텐트를 제조하기 위하여, 사용되는 코팅 조성물에 관한 것이다. 본 발명의 약물 방출 스텐트는 혈관 또는 관강 이식에 사용되는 탄성 및 자기 팽창성 스텐트로서, 이 스텐트를 코팅하는 상기 코팅 조성물은 생체내 안정성 (biostable) 엘라스토머(elastomer)와 생물학적 활성이 있는 물질(bioactive agent)이 혼합되어 있다.

종래에 연구되던 약물 방출 스텐트용 코팅 조성물은 생물학적 활성 치료 물질이, 약물 방출 시스템을 제조하기 위해 사용되는 가교 고분자 용액에 대한 용해도가 낮아 응집이 발생되어 높은 탄성도가 요구되는 스텐트에 사용하기가 힘들었다. 또한 활성 치료 물질의 방출양이 불균일하여 지속적인 효과를 기대할 수 없었다.

본 발명에서는 이러한 문제를 해결하기 위하여, 일반적인 화학공학 관련 문헌에 기재된 바와 같이 용해도가 떨어지는 약물의 경우 수용성 고분자와 약물을 공용매(cosolvent)에 녹인 후 공용매를 증발시키면 수용성 고분자상에 약물이 나노 크기로 분산되어 용해도가 급격히 증가한다는 원리를 이용하였다. 즉, 본 발명은 수용성 고분자와 공침법(co-precipitation)을 이용하여 활성 치료 물질을 나노크기(nano size)로 조절하는 방법을 이용하였다.

본 발명의 약물 방출 스텐트용 코팅 조성물의 제조 방법은, 먼저 생물학적 활성 치료 물질과 수용성 고분자를 유기 용매에 용해한다. 이때, 생물학적 활성 치료 물질과 수용성 고분자는 동일한 양으로 사용하며, 최소 0 중량%보다 크고, 최대 20 중량% 이하의 양으로 사용하여, 유기 용매는 60 중량% 이상, 100 중량% 미만으로 사용한다. 생물학적 활성 치료 물질과 수용성 고분자의 사용량이 20 중량%를 초과하는 경우 생물학적 활성 물질과 수용성 고분자의 공침화합물이 형성되지 않고, 분해되어 단순한 혼합물이 형성되어 바람직하지 않다. 상기 생물학적 활성 치료 물질로는 항혈전제, 항응고제, 항혈소판제, 혈전용해제, 항증식제, 항염증제; 과형성, 특히 재발협착증 억제시약, 평활근 세포 억제제, 항생제, 성장 인자, 성장 인자 억제제, 세포 부착 억제제, 세포 부착 촉진제; 및 내피 세포 재생을 비롯한 건강한 네오혈관내막(neointimal) 조직 형성을 증가시킬 수 있는 약물을 사용할 수 있으며, 대표적인 예로 텍사메타손(dexamethasone), 파클리타셀(paclitaxel), 미토마이신(mitomycin) 또는 이부프로펜(ibuprofen)을 사용할 수 있다. 상기 수용성 고분자로는 폴리비닐피롤리돈, 폴리에틸렌 옥사이드, 하이드록시프로필 메틸셀루로즈, 폴리비닐알콜, 폴리아크릴아미드, 폴리히드록시에틸메타아크릴레이트 또는 이들의 혼합물을 사용할 수 있다. 상기 유기 용매로는 에탄올과 같은 인체에 무해한 알콜은 어떠한 것도 사용할 수 있다.

이어서, 상기 혼합물에서 유기 용매를 제거하여 생물학적 활성 물질과 수용성 고분자의 공침전물을 형성한다. 이 공침전물에서, 생물학적 활성 물질은 수용성 고분자에 균일하게 분산되어 있다.

상기 공침전물을 가교 고분자 용액과 혼합하여 약물 방출 스텐트용 약물 방출 조성물을 제조한다. 제조된 약물 방출 조성물에는 생물학적 활성 물질이 완전히 용해되어 있다. 상기 공침전물과 가교 고분자 용액의 혼합 비율은 0.01 내지 30 대 70 내지 99.99 중량%로 한다. 공침전물의 양이 0.01 중량% 미만일 경우에는 약물 활성이 나타나지 않으며, 30 중량%를 초과하는 경우에는, 공침전물이 가교 고분자 용액에 완전히 용해되지 않고 침전될 수 있어 바람직하지 않다. 상기 가교 고분자 용액은 폴리우레탄, 폴리실록산(실리콘), 에틸렌 비닐 아세테이트, 폴리올레핀 고무, 에틸렌-프로필렌 디엔 모노머 고무 또는 이들의 혼합물의 가교 고분자를 테트라하이드로퓨란, 디메틸아세트아마이드, 디메틸설폐사이드 또는 디메틸포름알데하이드의 유기 용매에 용해시켜 제조한다. 상기 가교 고분자 용액의 농도는 3 내지 30%가 바람직하다. 상기 가교 고분자 용액의 농도가 3% 미만일 경우에는 고분자막의 형성이 어려우며, 30%를 초과하는 경우에는 탄성을 지닌 고분자막의 형성에 제약을 받는다.

이하에서는 본 발명에 따라 제조된 약물 조성물을 이용하여 스텐트를 제조하는 방법에 대하여 설명한다.

먼저, 형상기억합금이나 스텐인레스 강과 같은 탄성이 높고 내식성이 우수한 금속와이어를 사용하여 스텐트 본체를 제작한다. 스텐트 본체는 다양한 형태로 제작될 수 있으며, 일반적으로 원통 형상으로 제조된다. 이러한 여러 가지 스텐트 본체의 형태 중에서 하나의 예를 도 3에 나타내었다. 이하에는 도 3에 나타난 스텐트 본체의 구조에 대하여 보다 간략히 설명한다.

스텐트 본체는 크게 원통부(1)와 이동 방지부(5)로 이루어져 있다. 상기 원통부(1)는 일정한 내경을 갖고, 다수개의 금속 와이어가 나선형으로 엮어져 있다. 상기 이동 방지부(5)는 상기 원통부(1) 보다 큰 내경을 가지며 다수의 금속 와이어가 지그재그 형태로 연결되어 구부러진 원주 구조를 이룬다. 물론, 본 발명에서 사용가능한 스텐트 본체가 이

러한 형상에 한정되는 것은 아니며, 원통부로만 이루어진 스텐트 본체를 사용할 수도 있고, 원통부가 지그재그 형태로 구부러져 있는 형태 등 일반적인 스텐트 본체는 모두 사용할 수 있다.

이상 설명한 바와 같이 제작된 스텐트 본체에 본 발명에 의하여 제조된 약물 방출 조성물을 코팅한다.

약물 방출 조성물을 스텐트 본체에 코팅하는 방법으로는 스텐트 본체를 액상의 약물 조성물에 담그었다가 꺼내는 침 적법이나 액상의 약물 조성물을 스텐트 본체에 분사하는 분사법을 사용할 수 있다.

이러한 코팅 방법 이외에도 약리학적으로 허용가능한 코팅 공정을 모두 사용할 수 있다.

이어서, 약물 방출 조성물이 코팅된 스텐트를 건조하여, 약물 방출 조성물에서 용매를 제거한다. 스텐트를 건조하고 나면 스텐트의 표면에는 투명한 고분자 막이 형성된다. 제조된 스텐트 본체를 피복하고 있는 피복물에는 생물학적 활성 치료 물질이 나노 크기로 완전히 분산되어 있다. 즉, 금속 와이어로 이루어진 스텐트 본체 전체가 고분자로 피복되므로, 금속 와이어 부분이 생체학적 활성 치료 물질을 포함하는 고분자 막으로 형성된다.

이하 본 발명의 바람직한 실시예 및 비교예를 기재한다. 그러나 하기한 실시예는 본 발명의 바람직한 일 실시예일 뿐 본 발명이 하기한 실시예에 한정되는 것은 아니다.

(실시예 1)

중량 평균 분자량이 4,000인 폴리비닐피롤리돈 13 중량%와 텍사메타손 13 중량%를 에탄올 74 중량%에 완전히 용해한 후, 이 용액에서 에탄올을 증발시켜 폴리비닐피롤리돈과 텍사메타손의 공침물을 제조하였다. 이 공침물 26 중량%를 12% 농도의 폴리우레탄 테트라하이드로퓨란 용액 74 중량%에 첨가하여 약물 방출 조성물을 제조하였다. 이때, 약물 방출 조성물에 함유된 텍사메타손의 함량은 13 중량%였다.

상기 약물 방출 조성물로 스텐트를 분무 코팅하여 약물 방출 스텐트를 제조하였다.

(실시예 2)

중량 평균 분자량이 50,000인 폴리비닐피롤리돈을 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 1과 동일하게 실시하였다.

(실시예 3)

중량 평균 분자량이 800,000인 폴리비닐피롤리돈을 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 1과 동일하게 실시하였다.

(비교예 1)

텍사메타손을 폴리우레탄 테트라하이드로퓨란 용액에 첨가하여 약물 방출 조성물을 제조하였다. 이때, 약물 방출 조성물에 함유된 텍사메타손의 함량은 13 중량%로 하였다.

상기 약물 방출 조성물로 스텐트를 코팅하여 약물 방출 스텐트를 제조하였다.

상기 실시예 1 내지 3과 비교예 1의 방법으로 제조된 약물 방출 스텐트에서 제조된 폴리우레탄 막의 기계적 성질을 측정하여, 그 결과를 도 1에 나타내었다. 도 1에서 보면, 실시예 1 내지 3의 폴리우레탄 막이 비교예 1의 폴리우레탄 막에 비하여 우수한 탄성력을 나타낸다. 도 1을 보면, 공침시에 사용된 폴리비닐피롤리돈의 분자량이 증가할수록 탄성력이 증가하였음을 알 수 있다.

또한, 실시예 1 및 3의 방법으로 제조된 폴리우레탄 막의 약물 방출 실험을 실시하여 그 결과를 도 2에 나타내었다. 약물 방출 실험은 실시예 1 및 3의 방법으로 제조된 폴리우레탄 막 500mg을 pH 7.4 완충 용액 50mL에 함침시킨 후, 일정 시간을 유지한 뒤, 여기에서 완충 용액 50mL를 채취하고, 채취된 완충 용액 중에서 20mL를 고성능 크로마토그래피(HPLC)로 분석하여 그 약물 방출량을 측정하여 실시하였다. 이어서, 새로운 완충 용액 50mL를 다시 첨가하여 동일한 방법으로 다시 일정 시간 후의 약물 방출량을 측정하였다. 도 2에 나타낸 결과를 보면, 실시예 1 및 3의 경우 모두 시간에 비례하여 약물 방출량이 증가되었으며, 또한 공침시에 사용된 폴리비닐피롤리돈의 분자량에 따라 약물 방출 형태를 조절할 수 있음을 알 수 있다.

### 발명의 효과

상술한 바와 같이, 본 발명의 스텐트용 약물 방출 조성물은 높은 탄력성을 가지며, 약물 방출율을 조절할 수 있다.

### (57) 청구의 범위

#### 청구항 1.

생물학적 활성 물질과 수용성 고분자의 공침전물 0.01 내지 30 중량%; 및  
가교 고분자 용액 70 내지 99.99 중량%

을 포함하는 약물 방출 스텐트용 코팅 조성물.

#### 청구항 2.

제 1 항에 있어서, 상기 생물학적 활성 물질은 텍사메타손, 파클리탁셀, 미토마이신 및 이부프로펜으로 이루어진 군에서 선택되는 것인 조성물.

#### 청구항 3.

제 1 항에 있어서, 상기 수용성 고분자는 폴리비닐피롤리돈, 폴리에틸렌 옥사이드, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로즈, 폴리비닐알콜, 폴리아크릴아미드 및 폴리히드록시에틸메타아크릴레이트로 이루어진 군에서 선택되는 것인 조성물.

#### 청구항 4.

제 1 항에 있어서, 상기 가교 고분자는 폴리우레탄, 폴리실록산, 에틸렌 비닐 아세테이트, 폴리올레핀 고무, 에틸렌-프로필렌 모노머 고무 및 이들의 혼합물로 이루어진 군에서 선택되는 것인 조성물.

#### 청구항 5.

생물학적 활성 물질과 수용성 고분자를 유기 용매에 용해하고;  
 일어진 혼합물에서 상기 유기 용매를 제거하여 생물학적 활성 물질과 수용성 고분자의 공침전물을 형성하고;  
 상기 공침물을 가교 고분자 용액에 첨가하는  
 약물 방출 스텐트용 코팅 조성물의 제조 방법.

#### 청구항 6.

제 5 항에 있어서, 상기 생물학적 활성 물질은 텍사메타손, 파클리탁셀, 미토마이신 및 이부프로펜으로 이루어진 군에서 선택되는 것인 제조 방법.

#### 청구항 7.

제 5 항에 있어서, 상기 수용성 고분자는 폴리비닐피롤리돈, 폴리에틸렌 옥사이드, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로즈 폴리비닐알콜, 폴리아크릴아미드 및 폴리히드록시에틸메타아크릴레이트로 이루어진 군에서 선택되는 것인 제조 방법.

#### 청구항 8.

제 5 항에 있어서, 상기 가교 고분자 용액은 폴리우레탄, 폴리실록산, 에틸렌 비닐 아세테이트, 폴리올레핀 고무 및 에틸렌-프로필렌 디엔 모노머 고무로 이루어진 군에서 선택되는 가교 고분자를 테트라하이드로퓨란, 디메틸아세트아미드, 디메틸설폐사이드 및 디메틸포름알데하이드로 이루어진 군에서 선택되는 유기 용매에 용해시켜 제조된 것인 제조 방법.

#### 청구항 9.

금속 와이어로 형성되는 원통 형상의 본체; 및

상기 본체에 코팅되고 생물학적 활성 치료 물질, 수용성 고분자 및 가교 고분자를 포함하는 코팅 층을 포함하며,  
 상기 수용성 고분자는 폴리비닐피롤리돈, 폴리에틸렌 옥사이드, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로즈, 폴리비닐알콜, 폴리아크릴아미드 및 폴리히드록시에틸메타아크릴레이트로 이루어진 군에서 선택되는 것을 포함하는 약물 방출 스텐트.

#### 청구항 10.

제 9 항에 있어서, 상기 생물학적 활성 물질은 텍사메타손, 파클리탁셀, 미토마이신 및 이부프로펜으로 이루어진 군에서 선택되는 것인 약물 방출 스텐트.

#### 청구항 11.

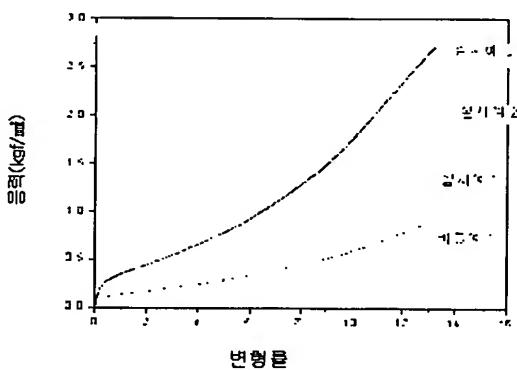
삭제

#### 청구항 12.

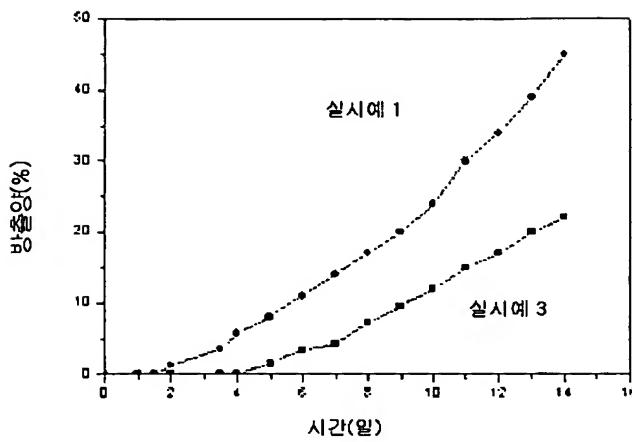
제 9 항에 있어서, 상기 가교 고분자는 폴리우레탄, 폴리실록산, 에틸렌 비닐 아세테이트, 폴리올레핀 고무, 에틸렌-프로필렌 디엔 모노머 고무 및 이들의 혼합물로 이루어진 군에서 선택되는 약물 방출 스텐트.

도면

도면1



도면2



도면3

